

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی قزوین

**بررسی تاثیر مکمل یاری خوراکی پروپولیس (بره موم) بر فاکتورهای
التهابی اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۷ در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو:
کار آزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده با پلاسبو**

استاد مشاور:
دکتر محمدرضا شیری شهسوار
دکتر سیما هاشمی پور

استاد راهنما:
دکتر حسین خادم حقیقیان

دانشجو:
مژگان یوسفی
علوم بهداشتی در تغذیه - دانشکده بهداشت
شهریور - ۹۸

بیان مسأله و مقدمه:





بیان مسئله و مقدمه

□ دیابت، از شایعترین بیماری های متابولیک (۱)

□ اپیدمیولوژی:

✓ در سال ۲۰۴۰، ۶۴۲ میلیون نفر – مبتلا به دیابت (یک / دهم) (۲)

□ پیامدها:

✓ عوارض تاخیری متعدد از جمله عوارض عروقی

✓ کاهش کیفیت زندگی و تحمیل هزینه های درمانی

✓ افزایش ۲-۴ برابر خطر مرگ و میر در مبتلایان (۳)



بیان مسئله و مقدمه

□ پاتوفیزیولوژی:

✓ کمبود نسبی انسولین به همراه اختلال در عملکرد آن (۵)

□ درمان: شامل آموزش، خومراقبتی، کنترل غذایی، درمان های دارویی

✓ سولفونیل اوره ها

✓ آلفا گلوکوزیدازها

✓ تزریق انسولین

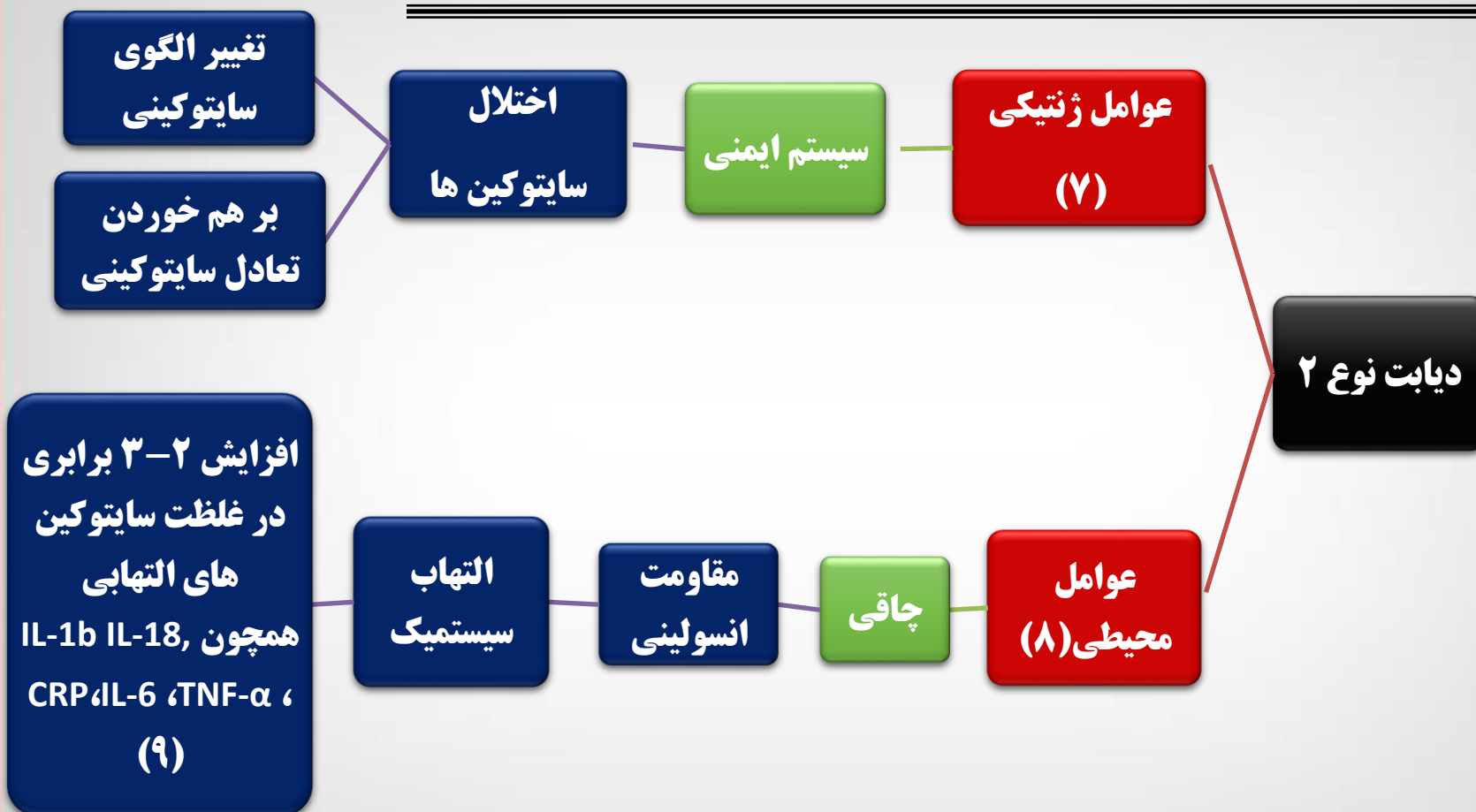
✓ به همراه درمان های گیاهی تایید شده (۴)

□ مطرح شدن فرضیه جدید:

✓ فعالیت مزمن سیستم ایمنی زمینه ساز ایجاد مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ (۶)



بیان مسئله و مقدمه



Tsiavou A, et al. 2004

Cruz M, et al. 2008

۶ Alexandraki KI, et al. 2008



بیان مسئله و مقدمه

- ❑ چرا به درمان های با پایه گیاهی روی آوردیم؟
- ✓ به منظور کاهش عوارض جانبی دارو های ضد دیابتی و کنترل بهتر قند خون (۴).
- ❑ بره موم (پروپولیس):
- ✓ ماده صمغی و چسبناک
- ✓ جمع آوری شده از منابع گیاهی مختلف توسط زنبور عسل
- ✓ تولید شده توسط زنبور عسل طی ترکیب با بزاق و آنزیم های بزاقی (۱۰).
- ❑ کاربرد:
- ✓ به خاطر ماهیت مومی و ویژگی های فیزیکی، در ساخت و تعمیر کندو و به عنوان سد دفاعی در مقابل جانوران و عوامل طبیعی (۱۱).



بیان مسئله و مقدمه

□ تفاوت در کیفیت ترکیبات شیمیایی با توجه به: □ ترکیبات شیمیایی عمده :

✓ فلاونوئیدها

✓ ترپنوئیدها

✓ ترکیبات فنولی

✓ هیدروکربنها

✓ املاح و مواد معدنی (۱۳)

✓ منطقه

✓ منبع جمع آوری

✓ گونه زنبور عسل

✓ فصل و زمان جمع آوری (۱۲)



بیان مسئله و مقدمه

□ اینترلوکین ۱۷:

✓ یکی از مهم ترین واسطه های عملکرد لنفوسیت های TH-17 (نقشی اساسی در تولید التهاب)

✓ یک سایتوکین پیش التهابی مهم

✓ یک القاکننده قوی برای تولید بقیه سایتوکین های التهابی از جمله IL-6 ، IL-1B ، TNF- α ، IL-8 در سلول های مختلف (۱۴)



بیان مسئله و مقدمه

□ اینترلوکین ۶:

- ✓ دارای ویژگی های پیش التهابی در سلول های چربی و کبد
 - ✓ موجب ایجاد مقاومت به انسولین در هر دوی این سلول ها می شود.
 - ✓ توسط سلول های مختلفی از قبیل B-cell، T-cell، مونوسیت، ماکروفاژ و...
 - ✓ افزایش سطوح پلاسمایی در بیماران مبتلا به دیابت
 - ✓ به عنوان مارکری برای پیش بینی عوارض حاد این بیماری محسوب می گردد
- (۵)

اهداف کلی پژوهش

هدف کلی:

تعیین تاثیر مکمل یاری خوراکی بره موم بر فاکتورهای التهابی اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۷ در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو





اهداف اختصاصی پژوهش

۱- تعیین و مقایسه تاثیر مکمل یاری بره موم بر روی فاکتور التهابی اینترلوکین ۶ در انتهای مطالعه در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با دارونما

۲- تعیین و مقایسه تاثیر مکمل یاری بره موم بر روی فاکتور التهابی اینترلوکین ۱۷ در انتهای مطالعه در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با دارونما



فرضیات پژوهش یا سوالات پژوهشی

۱. مکمل یاری بره موم بر میزان فاکتور التهابی اینترلوکین ۶ در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو تاثیر دارد.
۲. مکمل یاری بره موم بر میزان فاکتور التهابی اینترلوکین ۱۷ در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو تاثیر دارد.



مروری بر مطالعات و متون گذشته

محققین	سال	یافته ها
Buyukberber و همکاران (۱۶)	۲۰۰۹	<ul style="list-style-type: none"> ✓ بررسی اثر ضد التهابی و آنتی اکسیدانی برهموم بر روی رت‌های مبتلا به پانکراتیت حاد ✓ القاء شده توسط سرولین (تزریق ۳۰۰ میلی گرم / کیلوگرم وزن بدن) ✓ کاهش قابل توجه ادم بافتی و نکروز چربی ✓ بهبود یافته‌های بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک در موش‌های مبتلا به پانکراتیت
Ramnath (۱۷)	۲۰۱۷	<ul style="list-style-type: none"> ✓ اثر ضد التهابی و ضد دیابتی برهموم هندی ($100-500 \mu\text{g/ml}$) در شرایط آزمایشگاهی ✓ بر روی دناتوراسیون آلبومین، تثبیت غشای گلبول‌های قرمز، مهار آلفا آمیلاز و مقایسه آن با یک استاندارد (آسپرین) ✓ نتایج مشابه با اثرات مهار آسپرین در مهار دناتوراسیون آلبومین ✓ درصد همولیز گلبول‌های قرمز با استفاده از برهموم در انواع دوزها کاهش یافت
Zhao و همکاران (۱۸)	۲۰۱۶	<ul style="list-style-type: none"> ✓ تاثیر برهموم (۹۰۰ میلی گرم - روزانه) بر متابولیسم گلوکز و عملکرد آنتی اکسیدانی در T2DM به مدت ۱۸ هفته ✓ عدم تغییر HbA1c، انسولین و گلوکز سرم ✓ افزایش گلوتاتیون و کل پلی فنول‌ها (آنتی اکسیدان)، کاهش قابل توجه $\text{TNF-}\alpha$، بهبود عملکرد آنتی اکسیدانی



مقدمه

سابقه تحقیق

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات



مروری بر مطالعات و متون گذشته

محققین	سال	یافته ها
ثامنی (۱۹)	۲۰۱۵	<ul style="list-style-type: none"> ✓ بره موم ایرانی در موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۶ هفته ✓ کاهش قند و لیپیدهای خون ✓ بهبود ظرفیت تام آنتی اکسیدانی
صمدی و همکاران (۲۰)	۲۰۱۷	<ul style="list-style-type: none"> ✓ بررسی تاثیر بره موم (۹۰۰ میلی گرم) بر شاخص های مقاومت انسولینی، کنترل قند خون و کاهش پروفایل لیپیدی در دیابت نوع ۲ به مدت ۱۲ هفته ✓ عدم تغییر شاخص های مقاومت انسولینی ، انسولین سرم، TG و HDL ✓ کاهش قند خون، HbA1c ، کلسترول تام و LDL
Sartori و همکاران (۲۱)	۲۰۰۹	<ul style="list-style-type: none"> ✓ بررسی یک هفته بره موم در موش های دیابتی ✓ بدون تاثیر در قند خون (ناشی از زمان و دوز)

جمع بندی و نتیجه گیری بیان مسئله

- کاهش سطوح فاکتورهای التهابی و بیومارکرهای اکسیداتیو ← کنترل گلیسمیک بهتر
- نقش ترکیبات آنتی اکسیدانی در کاهش مقاومت انسولینی و التهاب مزمن ← مدیریت بهتر دیابت (۲۲)
- با توجه به مثبت بودن نتایج در بیشتر مطالعات حیوانی و برخی مطالعات انسانی در زمینه بررسی اثرات ضدالتهابی و هیپوگلیسمیک برهموم بر بیماران دیابتی (۲۳)
- با توجه به اهمیت این بیماری و پیشگیری از عوارض و هزینه های هنگفت درمان
- کارآزمایی بالینی تصادفی حاضر به منظور بررسی تأثیر دریافت مکمل برهموم به عنوان درمان کمکی بر روی فاکتورهای التهابی IL-6 و IL-17 در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش کار







مواد و روش کار

☐ نوع مطالعه

✓ کار آزمایی بالینی دوسوکور کنترل شده با دارونما

☐ جامعه و مکان پژوهش

✓ بیماران دارای دیابت نوع دو مراجعه کننده به کلینیک غدد و

متابولیسم بیمارستان ولایت دانشگاه علوم پزشکی قزوین



مواد و روش کار

➤ معیارهای ورود:

- ✓ تمایل به همکاری
- ✓ ابتلا به دیابت نوع ۲
- ✓ سن ۳۰-۵۵ سال
- ✓ عدم تغییر روش درمانی و داروهای مصرفی در حداقل ۲ ماه گذشته
- ✓ سطح فعالیت بدنی متوسط

معیارهای خروج:

- استفاده از انسولین
- ابتلا به دیابت به مدت بیش از ده سال
- بارداری و شیر دهی
- بستری شدن در طول مطالعه
- بیماران مبتلا به اختلال شدید کلیوی و کبدی
- وجود هرگونه بیماری حاد (بیماری قلبی
- عروقی، ریوی، کلیوی، سرطان و....)
- تغییر دوز داروهای پایین آورنده قند خون
- تغییر رژیم غذایی
- تغییر در فعالیت فیزیکی
- مصرف هر گونه مکمل غذایی از ۲ ماه پیش تا آخر مطالعه
- عدم تمایل به شرکت در مطالعه
- سابقه هر نوع آلرژی
- سیگار کشیدن
- مصرف الکل
- مسافرت
- بروز هرگونه عارضه جانبی ناشی از مداخله
- عدم تمایل به شرکت یا ادامه همکاری

مواد و روش کار

□ نمونه ها و روش نمونه گیری و فرمول نمونه گیری

✓ با توجه به میانگین و انحراف معیار فاکتور التهابی در مطالعه پیلوت خادم حقیقیان (۲۴)،

✓ با در نظر گرفتن $\alpha = 0.05$ و توان آزمون ۹۰٪ بر اساس فرمول

$$N = [(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (SD_1^2 + SD_2^2)] / \Delta^2$$

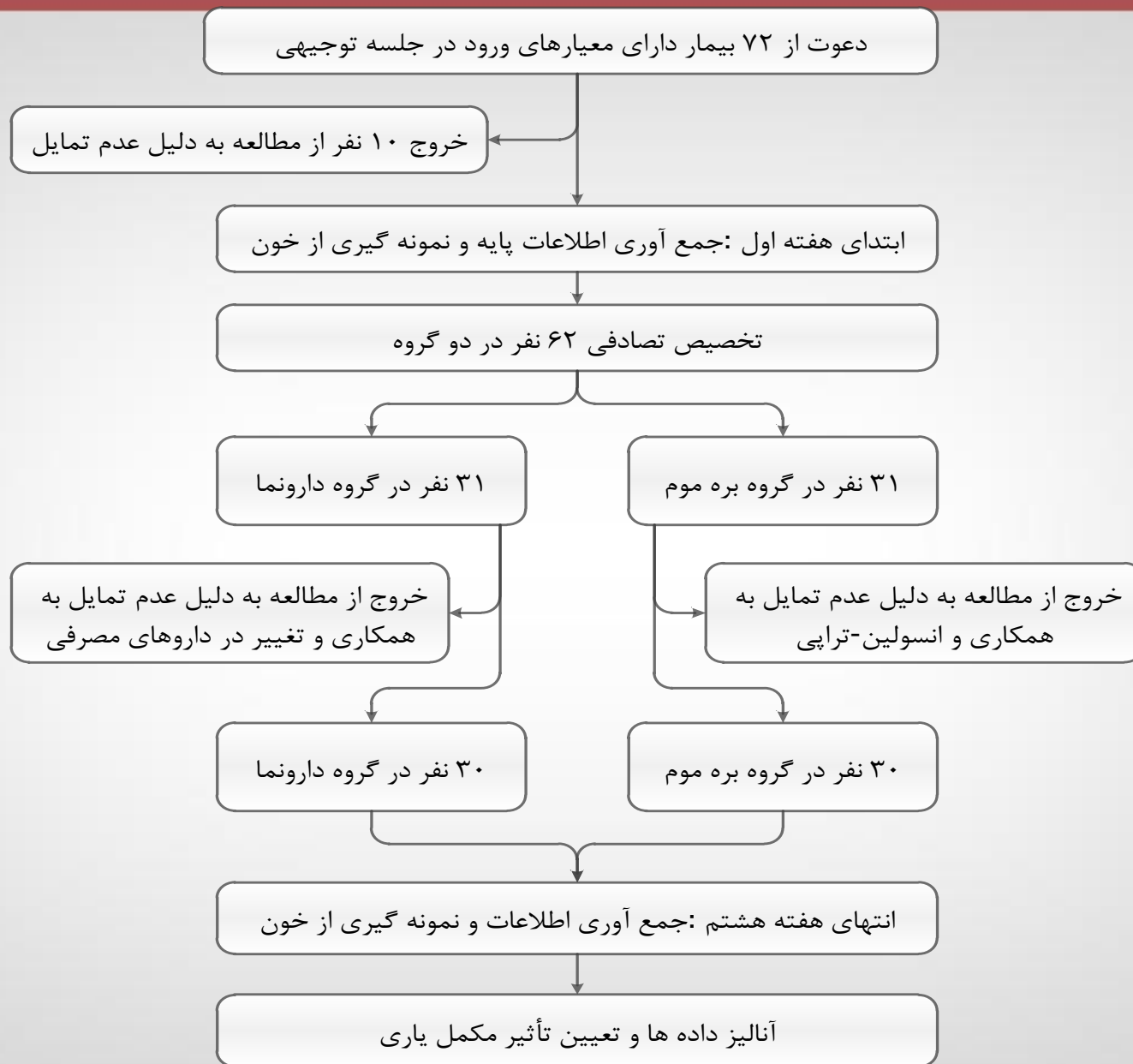
✓ حجم نمونه برای هر گروه ۲۲ نفر، با احتمال ریزش ۳۵٪ در هر گروه ۳۰ نفر محاسبه شد.

✓ در این مطالعه از نمونه های خون مطالعه قبلی استفاده کردیم.



مواد و روش کار

- ☐ ابزار گردآوری داده ها
- ✓ اطلاعات فردی – بالینی
- ✓ پرسشنامه جمعیت شناختی
- ✓ فعالیت بدنی
- ✓ پرسشنامه IPAQ (۲۵)
- ✓ دریافت غذایی
- ✓ پرسشنامه ۲۴ ساعت یاد آمد خوراک ۳ روز غیرمتوالی
- ✓ تن سنجی
- ✓ قد: قدسنج seca
- ✓ وزن: ترازوی seca





مواد و روش کار

□ آنالیز آماری

SPSS 20 ✓

✓ Kolmogorov-Smirnov=(تعیین توزیع نرمال)

✓ سطح معناداری $P < 0.05$

✓ آزمون آماری تی زوجی (Paired sample t test) = مقایسه درون گروهی

✓ آزمون آماری تی مستقل (Independent sample t test) = مقایسه بین گروهی

مواد و روش کار

ملاحظات اخلاقی ☐

تایید توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین ✓

کد IRCT2017040419669N4 = IRCT ✓

تکمیل فرم رضایت نامه کتبی آگاهانه ✓

عدم دریافت وجه (مکمل و یا آزمایشات) ✓

بره موم = بدون عوارض جانبی گزارش شده (۲۶) ✓

محدودیت ها ☐

محدودیت مالی و زمانی ✓

یافته ها





مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

یافته ها

اطلاعات عمومی بیماران
در دو گروه برهموم و
دارونما



متغیر	گروه برهموم (۳۰ نفر)	گروه دارونما (۳۰ نفر)	P	
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار		
سن	۵۱/۸۱ ± ۶/۳۵	۴۹/۰۵ ± ۸/۲	۰/۲۴	
وزن	ابتدای مطالعه	۶۸/۲ ± ۹/۷	۷۰/۷۶ ± ۱۱/۷	۰/۶۳
	انتهای مطالعه	۶۸ ± ۹/۰۴	۷۱/۵ ± ۱۱/۸۴	۰/۴۲
BMI	ابتدای مطالعه	۲۶/۷۸ ± ۳/۰۱	۲۶/۷۴ ± ۳/۷	۰/۸۱
	انتهای مطالعه	۲۶/۷ ± ۲/۸	۲۷/۰۱ ± ۳/۷	۰/۶۲
فعالیت فیزیکی	در ابتدای مطالعه	۲۵/۴۶ ± ۷/۱۱	۲۶/۰۶ ± ۸/۳۷	۰/۶۰۱
	انتهای مطالعه	۲۶/۱۷ ± ۸/۰۷	۲۶/۲۳ ± ۷/۴۲	۰/۸۱۱
دوز مت فرمین مصرفی	۱۵۱۸/۱۷ ± ۳۲۹/۲	۱۵۰۲/۲۶ ± ۴۱۰/۹۱	۰/۹۱	
مدت ابتلا به دیابت	۵/۴۷ ± ۳/۶	۵/۳۸ ± ۳/۱	۰/۹	

یافته ها

میانگین و انحراف معیار دریافت روزانه انرژی و درشت مغذیها در دو گروه برهموم و دارونما ابتدا و انتهای مطالعه



متغیر	گروه برهموم (۳۰ نفر)	گروه دارونما (۳۰ نفر)	P
انرژی (کیلوکالری)	ابتدای مطالعه	۲۰۶۰/۱۰ ± ۴۱۱/۴۰	۰/۳۱۱
	انتهای مطالعه	۲۰۸۹/۸۵ ± ۷۲۴/۹۷	۰/۷۰۱
	P ₁	۰/۶۰۴	۰/۴۲۲
پروتئین (گرم)	ابتدای مطالعه	۸۰/۲۷ ± ۱۹/۰۴	۰/۲۰۱
	انتهای مطالعه	۸۱/۰۵ ± ۱۹/۱۱	۰/۵۸۷
	P ₁	۰/۵۲۴	۰/۷۱۴
کربوهیدرات (گرم)	ابتدای مطالعه	۲۶۷/۵۴ ± ۴۵/۱۸	۰/۶۲۵
	انتهای مطالعه	۲۶۸/۰۵ ± ۹۵/۱۲	۰/۶۸
	P ₁	۰/۵۰۲	۰/۴۱۱
فیبر (گرم)	ابتدای مطالعه	۶/۹ ± ۱/۷۲	۰/۷۱۱
	انتهای مطالعه	۶/۱۳ ± ۳/۷۲	۰/۶۸
	P ₁	۰/۵۴۷	۰/۵۱۱



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

یافته ها

میانگین و انحراف معیار دریافت روزانه انرژی و درشت مغذیها در دو گروه برهموم و دارونما ابتدا و انتهای مطالعه



P	متغیر	گروه برهموم (۳۰ نفر)	گروه دارونما (۳۰ نفر)	P
چربی (گرم)	ابتدای مطالعه	$70/47 \pm 16/22$	$72/14 \pm 20/48$	۰/۱۰۱
	انتهای مطالعه	$68/55 \pm 37/01$	$71/31 \pm 24/11$	۰/۲۰۴
	P ₁	۰/۳۰۴	۰/۵۰۴	
اسیدچرب اشباع (گرم)	ابتدای مطالعه	$17/02 \pm 5/18$	$16/48 \pm 5/56$	۰/۷۰۱
	انتهای مطالعه	$18/45 \pm 6/09$	$16/72 \pm 4/11$	۰/۴۰۲
	P ₁	۰/۵۱۱	۰/۶۰۸	
اسیدچرب تک غیر اشباع (گرم)	ابتدای مطالعه	$24/08 \pm 7/11$	$22/02 \pm 6/08$	۰/۲۳۱
	انتهای مطالعه	$24/19 \pm 9/15$	$23/18 \pm 7/14$	۰/۲۰۱
	P ₁	۰/۷۱۱	۰/۴۱۲	
اسیدچرب چند غیر اشباع (گرم)	ابتدای مطالعه	$18/11 \pm 6/08$	$17/15 \pm 7/09$	۰/۶۵
	انتهای مطالعه	$17/45 \pm 5/11$	$18/01 \pm 5/11$	۰/۷۱۱
	P ₁	۰/۶۲۵	۰/۶۱۱	



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

یافته ها

میانگین و انحراف معیار میزان اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۷ در دو گروه بره موم و دارونما ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	گروه بره موم (۳۰ نفر)	گروه دارونما (۳۰ نفر)	P1
ابتدای مطالعه	۹/۲ ± ۲/۰۴	۹/۲۵ ± ۲/۵۲	۰/۷۰۱
انتهای مطالعه	۸/۰۱ ± ۱/۵۸	۹/۳۲ ± ۲/۳۹	۰/۰۱۷
P2	۰/۰۳۱	۰/۴۴۸	
ابتدای مطالعه	۷/۹۴ ± ۲/۶۵	۷/۴۳ ± ۲/۸۸	۰/۲۱۹
انتهای مطالعه	۵/۱۹ ± ۲/۰۲	۷/۲۵ ± ۲/۲۳	۰/۰۲
P2	۰/۰۱۵	۰/۳۸۱	



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

یافته ها

میانگین و انحراف معیار میزان اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۷ در دو گروه بره موم و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	گروه بره موم (۳۰ نفر)	گروه دارونما (۳۰ نفر)	P1
اینترلوکین-۶ (pg/ml)	ابتدای مطالعه	$9/2 \pm 2/04$	$9/25 \pm 2/52$
	انتهای مطالعه	$8/01 \pm 1/58$	$9/32 \pm 2/39$
	P2	۰/۰۳۱	۰/۴۴۸
اینترلوکین-۱۷ (pg/ml)	ابتدای مطالعه	$7/94 \pm 2/65$	$7/43 \pm 2/88$
	انتهای مطالعه	$5/19 \pm 2/02$	$7/25 \pm 2/23$
	P2	۰/۰۱۵	۰/۳۸۱



مقدمه

مروری بر منابع

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات

یافته ها

میانگین و انحراف معیار میزان اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱۷ در دو گروه بره موم و دارونما ابتدا و انتهای مطالعه

متغیرها	گروه بره موم (۳۰ نفر)	گروه دارونما (۳۰ نفر)	P1
ابتدای مطالعه	$9/2 \pm 2/04$	$9/25 \pm 2/52$	۰/۷۰۱
انتهای مطالعه	$8/01 \pm 1/58$	$9/32 \pm 2/39$	۰/۰۱۷
P2	۰/۰۳۱	۰/۴۴۸	
ابتدای مطالعه	$7/94 \pm 2/65$	$7/43 \pm 2/88$	۰/۲۱۹
انتهای مطالعه	$5/19 \pm 2/02$	$7/25 \pm 2/23$	۰/۰۲
P2	۰/۰۱۵	۰/۳۸۱	

اینترلوکین-۶
(pg/ml)

اینترلوکین-۱۷
(pg/ml)



بحث

بحث

❖ نتایج نشان داد که مصرف روزانه ۱۵۰۰ میلی گرم برهموم به مدت ۸ هفته در بیماران مبتلا به دیابت، به طور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش عوامل التهابی IL-6 و IL-17 در این بیماران می‌شود. در حالی که هیچ تغییری در این عوامل در گروه پلاسبو مشاهده نمی‌شود.





بحث

التهاب:

- ❖ التهاب ناشی از انتشار واسطه‌های شیمیایی از بافت آسیب‌دیده و سلول‌های مهاجر است.
- ❖ واسطه‌های شیمیایی شناخته‌شده در پروسه التهاب شامل:
- ✓ آمین‌های گشادکننده عروق (هیستامین و سروتونین)
- ✓ ایکوزانوئیدها (متابولیت‌های اسید آراشیدونیک، پروستاگلاندین‌ها و لوکوترین‌ها)
- ✓ عوامل تجمع پلاکتی
- ✓ سایتوکاین‌ها (اینترلوکین‌ها و عامل نکروز تومور $\text{TNF-}\alpha$)
- ✓ کینین‌ها (برادیکینین)
- ✓ رادیکال‌های آزاد اکسیژن (۲۷)



بحث

❖ این مواد توسط سلول‌های التهابی مانند لکوسیت‌های چندهسته‌ای (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها)، سلول‌های اندوتلیال، ماست سل‌ها، ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها تولید می‌شوند.

❖ پدیده اصلی فعال شدن فاز حاد التهاب، تولید موضعی پروستاگلاندین‌ها به‌ویژه (PGE2) و لوکوترین‌های مشتق از اسید آراشیدونیک است (۲۸).

بحث

➤ مطالعه خواص ضدالتهابی برهموم و محصولات فرعی آن در مدل‌های مختلف التهاب حاد و مزمن مانند:

✓ آرتريت ايجادشده با فرمالدئيد

✓ ادم پای ناشی از PGE2، کاراگینان، اشعه

✓ التهاب حاد ناشی از زیموسان

✓ ادم لگن (۲۹)

□ در بسیاری از این مطالعات ← اثر مشابه با داروهای ضدالتهابی (کنترل مثبت در آزمایش‌ها) در گروه برهموم

□ در این بررسی‌ها، بر استفاده بالقوه از برهموم به‌عنوان یک عامل جایگزین ضدالتهابی طبیعی در التهاب حاد و مزمن تأکید شده است.

بحث

❖ نتایج مطالعات گذشته

❖ مطالعه krol و همکاران (۳۰):

✓ بر مهار نوتروفیل ها با استفاده از عصاره اتانولی پروپولیس و ترکیبات فنولی آن انجام شد

✓ مهار قابل توجهی در هر دو سطح PGE2 و اثرات اکسید نیتریک

✓ کاهش در فعالیت آنزیم ها و در سطح IL-6 و سایتوکین های التهابی دیگر

▪ مهار فعال سازی و تمایز ماکروفاژها به عنوان یکی از مکانیسم های ضد التهابی احتمالی و

اثرات ایمنولوژیک عصاره بره موم و مشتقات محلول در آب آن پیشنهاد شده است.

▪ این اثرات نتیجه عمل فلاونوئیدها و اجزای دیگر موجود در پروپولیس هستند.



بحث

□ Ansorge و همکاران (۳۱):

□ تأثیرات پروپولیس و برخی از ترکیبات آن بر روی عملکرد سلول های ایمنی فعال شده با میتوژن در خون انسان، و نیز بر روی سنتز DNA و تولید سایتوکین ها در *in vitro* را مطالعه کردند.

✓ تولید IL-2، IL-4، IL-10، IL-12، IL-13 کاهش و فاکتور رشد انتقال دهنده بتا (TGF- β) به عنوان واسطه ای از سرکوب ایمنی، توسط ماکروفاژها افزایش یافت.

✓ اسید کافئیک، کوئرستین، هسپریدین و دیگر فلاونوئیدهای موجود در بره موم به شدت سنتز DNA و تولید سایتوکین های التهابی را از طریق یک روش وابسته به غلظت مهار می کنند.

بحث

✓ مطالعات فعالیت بیولوژیکی و ضدالتهابی بره موم را به مکانیسم‌های مختلف بر اساس نتایج به دست آمده نسبت می‌دهند.





مکانیسم فعالیت ضدالتهابی و تنظیم سیستم ایمنی توسط بره موم

محققین	سال	یافته ها
Machado و همکاران	۲۰۱۷	مهار تولید لوکوترین ها و پروستاگلاندین ها توسط گلبول های سفید (۳۳)
Sforcin JM. و همکاران	۲۰۱۶	مهار پروستاگلوئیدها، به ویژه PGE2 و کاهش سایتوکاین ها (۳۴)
Bueno-Silva و همکاران	۲۰۱۳	اثر بر فعالیت سلول التهابی (مهار مهاجرت سلولی، فعال سازی ماکروفاژ، مهار نوتروفیل ها) (۳۵)
Nakajima Y و همکاران	۲۰۱۷	کاهش سنتز اکسید نیتریک (۳۶)
Alencar S و همکاران	۲۰۰۷	کاهش فعالیت آنزیمی در طی روند بهبود و مهار TNF- α (۳۷)
Rivera N و همکاران	۲۰۱۸	فعالیت پاک کنندگی رادیکال های آزاد و اثر محافظتی بر مرگ سلولی ناشی از TNF- α (۳۸)



مقدمه

سابقه تحقیق

مواد و روش ها

نتایج و بحث

نتیجه گیری

پیشنهادهات



مکانیسم فعالیت ضدالتهابی و تنظیم سیستم ایمنی توسط بره موم

محققین	سال	یافته ها
Zabaiou et al., 2017	۲۰۱۵	مهار پراکسیداسیون لیپیدها در گلبول های قرمز انسانی با اهدای یون هیدروژن به رادیکال های آزاد (۳۹)
El-Guendouz و همکاران	۲۰۱۷	مهار رادیکال های آزاد اکسیژن جلوگیری از تخریب ویتامین C مهار اکسیداسیون لیپیدها و نوکلئیک اسیدها و پروتئین ها (۴۰)
Martinotti and Ranzato و همکاران	۲۰۱۵	اثر بر روی آنزیم سیکلواکسیژناز، به عنوان یک راه انداز فرآیند التهابی (۴۱) یکی از مکانیسم های اصلی اثر ضدالتهابی بره موم

نتیجه گیری کلی

➤ این یافته ها نشان می دهد که بره موم و تعدادی از اجزای تشکیل دهنده آن یک اثر تنظیمی مستقیم بر روی عملکرد سلول های ایمنی اصلی بدن دارند و می تواند به عنوان یک ضد التهاب طبیعی در نظر گرفته شوند.





نتیجه گیری کلی

براساس یافته‌های این مطالعه دریافت بره‌موم به میزان ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۸ هفته در کنار درمان اصلی در بیماران دیابت نوع دو، موجب کاهش التهاب در بیماران دیابتی می‌شود. بنابراین بره‌موم می‌تواند به کاهش عوارض ناشی از اختلالات متابولیک و التهاب در دیابت کمک کند.



پیشنها‌ها

پیشنها‌های اجرایی و پژوهشی

- ❖ پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی از **دوزهای مختلف برهموم** برای تعیین دوز با بیشترین تأثیر مثبت در بیماران دیابتی استفاده شود.
- ❖ **تغییر طول مدت مطالعه** به منظور تعیین زمان تأثیرگذاری برهموم در بازه های مختلف زمانی پیشنهاد می‌شود.
- ❖ پیشنهاد می‌شود تأثیر برهموم در انواع دیگر دیابت و سایر انواع بیماری‌های التهابی بررسی گردد.

تشکر و قدردانی..

تشکر ویژه خود را تقدیم می کنم به استاد گرامی جناب آقای دکتر حسن خادم حقیقیان که با کمال صبر و نهایت سخاوت، دانسته های خویش را در اختیار بنده گذاشتند.

از سرکار خانم دکتر مریم جوادی مدیر گروه تغذیه به پاس حمایت ها و رهنمودهای ارزشمند و سازنده در طول مدت تحصیل خود تشکر و قدردانی می نمایم. از حمایت های ارزنده اساتید مشاور گرامی جناب آقای دکتر محمد رضا شیرینی و سرکار خانم دکتر سیما هاشمی پور، نهایت تشکر و قدردانی را به جای می آورم.

از کارشناسان محترم آموزش دانشکده بهداشت، کمال تشکر را دارم. و تمامی اساتید و بزرگوارانی که در به ثمر رسیدن این پایان نامه لطفشان را دریغ نکردند.

تقدیم به..

خانواده عزیزم
که در طول تحصیل، همواره حامیان صبور من بودند و سعی کردند که من دغدغه‌ای به جز
کسب علم و دانش نداشته باشم.



ایمیل accept مقاله
مستخرج از پایان نامه

Scientific Acceptation of Manuscript (Manuscript #JCHR-1907-1036 (R1))

1 message

Journal of Chemical Health Risks <mag@journals.iau.ir>

Reply-To: Journal of Chemical Health Risks <jchemicalhealthrisk@gmail.com>

To: khademnut@yahoo.com

Cc: 188.koushan@gmail.com, nutshiri@yahoo.com, hashemipour.sima@yahoo.com, mojganyousefi1989@gmail.com, hashemi921@yahoo.com

Manuscript ID: JCHR-1907-1036 (R1)

Manuscript Title: Reduction of insulin resistance by reducing the inflammatory interleukins with Propolis oral supplement in type 2 diabetic patients

Authors: mojgan yousefi, sima hashemipour, Mohammad Reza Shiri-Shahsavari, Yaghob Koushan, Hossein Khadem Haghighian

Dear Dr. Hossein Khadem Haghighian

Our reviewers have now considered your paper and have recommended publication in Journal of Chemical Health Risks.

Please note that this acceptance is subject to a routine originality check using Similarity Check™ software.

Once the originality check is complete, the paper will be forwarded to the Production Editor for copy editing and typesetting and you should expect to receive proofs for checking in due course.

Thank you for your contribution to Journal of Chemical Health Risks and we look forward to receiving further submissions from you.

مقاله مستخرج از طرح دانشجویی:



Gynecological Endocrinology

IF:1.46



ISSN: 0951-3590 (Print) 1473-0766 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/igye20>

Effect of alpha-lipoic acid at the combination with mefenamic acid in girls with primary dysmenorrhea: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Mojgan Yousefi, Maria Kavianpour, Sepideh Hesami, Mohamadreza Rashidi Nooshabadi & Hossein Khadem Haghighian

To cite this article: Mojgan Yousefi, Maria Kavianpour, Sepideh Hesami, Mohamadreza Rashidi Nooshabadi & Hossein Khadem Haghighian (2019) Effect of alpha-lipoic acid at the combination with mefenamic acid in girls with primary dysmenorrhea: randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, Gynecological Endocrinology, 35:9, 782-786, DOI: [10.1080/09513590.2019.1590544](https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1590544)

شرکت در کنگره تغذیه در قالب پوستر:

Iranian propolis decreases the inflammatory interleukins in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial

Mejgan Yousefi¹, Sina Hashemipour², Mohammad Reza Shiri-Shahavar³, Yaghub Koushan³, Hossein Khadem Haghighian³

¹ Department of Nutrition, School of Health, Qazvin University of Medical Science, Qazvin, Iran.

² Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

³ Medical Plant Research Center of Islamic Azad University of Tabriz, Researcher in Traditional Medicine, Tabriz, Iran

Introduction

Propolis, an important honeybee product, has ethno-pharmacological nutrients and is used since ancient times. It has a wide range of alleged applications including potential anti-inflammatory and antioxidant effects. The aim of this study was the investigation of the anti-inflammatory activity of Iranian propolis in type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods

Random selection of patients to participate in the study

Measure the height and weight

Allocated to the propolis group (n=30) & placebo group (n=30)

Intervention group received 1500 mg of propolis as 500 mg capsule three times a day

control group received similar capsule, containing wheat flour

Getting 10 cc of venous blood samples at the beginning and end of the study and isolating the serum

Measurement of biochemical parameters of inflammatory markers of interleukin 6 and 17 in plasma using ELISA kit

Completion of the food recall questionnaire and physical activity at the beginning and end of the study

Result

■ There were no significant differences in age, weight, body mass index (BMI), metformin dose, and duration of diabetes between two groups at the baseline.

■ after the administration of propolis, serum IL-6 and IL-17 were decreased significantly in the propolis group while there was no significant change in these factors in the placebo group.

■ Within-group analysis, compared with the control group, the propolis group showed remarkable changes in IL-6 (P<0.031) and IL-17 (P<0.015). There was no significant reduction in IL-6 and IL-17 in the placebo group.

Parameter	Propolis (n=30)		Placebo (n=30)		P1
	Mean	SD	Mean	SD	
IL-6	Initial	9.24±2.04	9.25±2.52		0.701
	End	8.01±1.58	9.32±2.39		0.017
IL-17	Initial	8.631	8.448		
	End	7.94±2.65	7.43±2.98		0.219
P2	Initial	5.19±2.02	7.25±2.23		0.02
	End	0.015	0.281		

Table 1. Changes in the parameters during 8 weeks of placebo or propolis administration.

Discussion

The immune-modulatory effects of natural compounds have been considered as alternative adjuvant therapies in the treatment of various diseases. There is obviously an essential need to find out the best reliable and standardized compound, which have been approved for health-beneficial effects such as propolis in addition to classical treatment modalities.

Conclusion

In conclusion, the results of this study indicate that the application of Propolis decreases the inflammatory condition in a diabetic patient. Thus propolis can help to decrease Complications of diabetes associated with metabolic disturbances and inflammatory condition.

References

1. Mavridis G, Souliou E, Diza E, Symeonidis G, Pastore F, Vassiliou A, et al. Inflammatory cytokines in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 6-471:7118:2008.
2. Foussef F, Djouadi O, Chomara P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin17: induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *Journal of Experimental Medicine*. 603-2593:6183:1996.
3. Huang S, Zhang C-P, Wang K, Li GQ, Hu F-L. Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*. 32-19610:1219:2014.
4. Krol W, Scheller S, Czuba Z, Matsuno T, Zydowicz G, Shani J, et al. Inhibition of neutrophils' chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and its phenolic components. *Journal of ethno-pharmacology*. 25-19:1155:1996.
5. Ansoorge S, Reinhold D, Lendeckel U. Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF-β1 production of human immune cells. *Zeitschrift für Naturforschung C*.



شرکت در کنگره تغذیه در قالب پوستر:

Effect of Alpha-Lipoic acid in the combination with mefenamic acid in girls with primary dysmenorrhea; Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Mojgan Yousefi^{1,4}, Maria kavianpour², Sepideh Hesami^{1,4}, Mohamadreza Rashidi Nooshabadi³, Hossein Khadem Haghighian^{1,4}

¹Student Research Committee, School of Health, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

²Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³Department of Pharmacology, School of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

⁴Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Introduction

Painful menstruation or dysmenorrhea is a common gynecologic disorder and is one of the main causes for referral to the gynecology clinic. Although there is not enough information to indicate the etiology of primary dysmenorrhea, a combination of factors, including the increase of, prostaglandin concentration, vasopressin, leukotrienes, uterine contractions with ischemia and psychosocial factors have been implicated in the development of primary dysmenorrhea. Alpha Lipoic acid (ALA) is a naturally occurring di-thiol compound that is synthesized in the mitochondria.

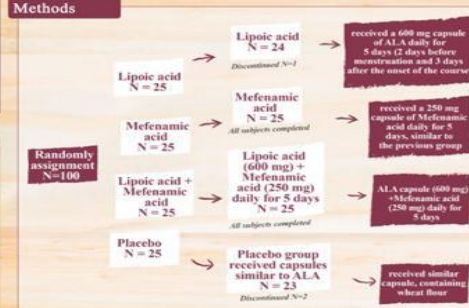
Result

The mean pain severity before treatment did not show a statistically significant difference between the 4 groups, but the comparison of intra-group variations of pain shows that it was reduced after treatment in the Lipoic acid group ($p=0.046$), mefenamic acid group ($p=0.045$), Lipoic acid + Mefenamic acid group ($p=0.041$). There was no significant difference in placebo groups.

Variable	Lipoic acid Group N=24	Mefenamic acid Group N=24	Lipoic acid + Mefenamic acid Group N=24	Placebo Group N=23	P-value
Before	7.12±0.82	7±1.01	7.61±0.9	7.19±1.07	0.895
After	5.42±0.4**	6.01±0.4**	4.3±0.07***	7.06±1.01	
P-value*	0.046	0.045	0.041	0.863	

Table 1. The comparison of pain intensity in baseline and end of the study in groups

Methods



Discussion

Previous studies have revealed, ALA provide antioxidant and anti-inflammatory activity and improve pain and paresthesia in patients with neuropathic pain syndrome, such as carpal tunnel syndrome, diabetic neuropathy, and burning mouth syndrome, Musculoskeletal Pain bladder pain syndrome and chemotherapy-induced neuropathy. Many studies have been conducted previously on the health benefits of ALA and its derivatives; however, few studies have examined the effect of this component on the symptoms of primary dysmenorrhea. For example, results of Hyunil Ha et al. study showed that ALA inhibited PGE2 synthesis by inhibiting COX2- activity.

Conclusion

Our final results suggested that, although mefenamic acid significantly decreased the menstrual pain, ALA supplementation, 600 mg, would be more efficient than mefenamic acid in 250 mg. Also, the combination of ALA and mefenamic acid significantly has been far more effective.

References

- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 60-1790:1149;2009.
- Di Geronimo G, Caccese AF, Caruso L, Soldati A, Passarelli U. Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 9-13:133;2009.
- Ha H, Lee J-H, Kim H-N, Kim H-M, Kwak H-B, Lee S, Kim H-H, Lee ZH. α -Lipoic acid inhibits inflammatory bone resorption by suppressing prostaglandin E2 synthesis. *The Journal of Immunology*. 7-176:111;2006.



سپاس از حضور شما

1. Akbar S, Bellary S, Griffiths HR. Dietary antioxidant interventions in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2011;11(2):62-8.
2. Farmer A, Fox R. Diagnosis, Classification, and Treatment of Diabetes. BMJ: British Medical Journal (Online). 2011;342.
3. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes research and clinical practice. 2014;103(2):137-49.
4. Davì G, Santilli F, Patrono C. Nutraceuticals in Diabetes and Metabolic Syndrome. Cardiovascular Therapeutics. 2010;28(4):216-26.
5. Santaguida P, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Summary of Evidence Report. Technology Assessment. 2008(128):80-94.
6. Mavridis G, Souliou E, Diza E, Symeonidis G, Pastore F, Vassiliou A, et al. Inflammatory cytokines in insulin-treated patients with type 2 diabetes. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2008;18(7):471-6.
7. Tsiavou A, Degiannis D, Hatziagelaki E, Koniavitou K, Raptis S. Intracellular IFN- γ production and IL-12 serum levels in latent autoimmune diabetes of adults (LADA) and in type 2 diabetes. Journal of interferon & cytokine research. 2004;24(7):381-7.
8. Cruz M, Maldonado-Bernal C, Mondragon-Gonzalez R, Sanchez-Barrera R, Wachter N, Carvajal-Sandoval G, et al. Glycine treatment decreases proinflammatory cytokines and increases interferon- γ in patients with Type 2 diabetes. Journal of endocrinological investigation. 2008;31(8):694-9.
9. Alexandraki KI, Piperi C, Ziakas PD, Apostolopoulos NV, Makrilakis K, Syriou V, et al. Cytokine secretion in long-standing diabetes mellitus type 1 and 2: associations with low-grade systemic inflammation. Journal of clinical immunology. 2008;28(4):314-21.
10. Toreti VC, Sato HH, Pastore GM, Park YK. Recent Progress of Propolis for Its Biological and Chemical Compositions and Its Botanical Origin. Evidence-based complementary and alternative medicine. 2013;2013.

11. Tolba MF, Azab SS, Khalifa AE, Abdel-Rahman SZ, Abdel-Naim AB. Caffeic Acid Phenethyl Ester, a Promising Component of Propolis with a Plethora of Biological Activities: A Review on Its Anti-Inflammatory, Neuroprotective, Hepatoprotective, and Cardioprotective Effects. *IUBMB life*. 2013;65(8):699-709
12. Búfalo MC, Ferreira I, Costa G, Francisco V, Liberal J, Cruz MT, et al. Propolis and its constituent caffeic acid suppress LPS-stimulated pro-inflammatory response by blocking NF- κ B and MAPK activation in macrophages. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;149(1):84-92.
13. Król W, Bankova V, Sforcin JM, Szliszka E, Czuba Z, Kuropatnicki AK. Propolis: properties, application, and its potential. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013.
14. Witowski J, Książek K, Jörres A. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2004;61(5):567-79.
15. Molanori Shamsi M. Exercise induced release of cytokines from skeletal muscle: Emphasis on IL-6. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2010;12(2):181-90.
16. Büyükberber M, Savaş M, Bağcı C, Koruk M, Gülşen M, Tutar E, et al. The beneficial effect of propolis on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *Turk J Gastroenterol*. 2009;20(2):122-8.
17. Ramnath S, Venkataramgowda S. anti-inflammatory and anti diabetic activity of indian propolis. 2017;4(1):311-316.
18. Zhao L, Pu L, Wei J, Li J, Wu J, et al. Brazilian Green Propolis Improves Antioxidant Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(5):498.
19. Sameni HR, Ramhormozi P, Bandegi AR, Taherian AA, Mirmohammadkhani M, et al. Effects of Ethanol Extract of Propolis on Histopathological Changes and Anti-Oxidant Defense of Kidney in a Rat Model for Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes investigation*. 2016;7(4):506-13.
20. Samadi N, MOZAFFARI KH, Rahmanian M, ASKARI SM. Effect of bee Propolis Supplementation on Insulin Resistance Indices in Patients with Type 2 Diabetes: a Randomized Double-Blind Clinical Trial. 2017.
21. Sartori D, Kawakami C, Orsatti C, Sforcin J. Propolis Effect on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2009;15(1):93-102.

22. Faria A, Persaud SJ. Cardiac Oxidative Stress in Diabetes: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Pharmacology & therapeutics*. 2017;172:50-62.
23. Abo-Salem OM, El-Edel RH, Harisa G, El-Halawany N, Ghonaim MM. Experimental Diabetic Nephropathy Can Be Prevented by Propolis: Effect on Metabolic Disturbances and Renal Oxidative Parameters. *Pak J Pharm Sci*. 2009;22(2):205-10.
24. Afsharpour F, Hashemipour S, Khadem-Haghighian H, Koushan Y. Effects of Iranian Propolis on Glucose Metabolic Changes, Inflammatory Factors, Liver Enzymes Levels in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *Journal of Nutritional Sciences and Dietetics*. 2017;3(2).
25. Ekelund U, Besson H, Luan Ja, May AM, Sharp SJ, Brage S, et al. Physical activity and gain in abdominal adiposity and body weight: prospective cohort study in 288,498 men and women. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(4):826-35.
26. Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Angela Moro P, Calapai G, et al. Surveillance of Suspected Adverse Reactions to Natural Health Products in Italy. *pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008;17(6):626-35.
27. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. *Immunobiology: the immune system in health and disease*: Current Biology; 2009.
28. Bashir Dar K, Hussain Bhat A, Amin S, Masood A, Afzal Zargar M, Ahmad Ganie S. Inflammation: a multidimensional insight on natural anti-inflammatory therapeutic compounds. *Current medicinal chemistry*. 2016;23(33):3775-800.
29. Araujo MA, Libério SA, Guerra RN, Ribeiro MNS, Nascimento FR. Mechanisms of action underlying the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of propolis: a brief review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2012;22(1):208-19.
30. Krol W, Scheller S, Czuba Z, Matsuno T, Zydowicz G, Shani J, et al. Inhibition of neutrophils' chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and its phenolic components. *Journal of Ethnopharmacology*. 1996;55(1):19-25.

31. Ansorge S, Reinhold D, Lendeckel U. Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF- β 1 production of human immune cells. *Zeitschrift für Naturforschung C*.
32. Wang L, Lin Y, Liang Y, Yang Y, Lee J, Yu H, Wu W, Chiang B 2009. The effect of caffeic acid phenethyl ester on the functions of human monocyte-derived dendritic cells. *BMC Immunol* 10: 39.
33. Machado B, Pulcino T, Silva A, Tadeu D, Melo R, Mendonça I. Propolis as an alternative in prevention and control of dental cavity. *J Apither*. 2016;1(2):47-50.
34. Sforcin JM. Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy research*. 2016;30(6):894-905.
35. Bueno-Silva, B., Marsola, A., Ikegaki, M., Alencar, S.M., Rosalen, P.L., 2017. The effect of seasons on Brazilian red propolis and its botanical source: chemical composition and antibacterial activity. *Nat. Prod. Res.* 31, 1318–1324.
36. Nakajima Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Mishima S, Hara H. Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2009;9(1):4.
37. Alencar S, Oldoni T, Castro M, Cabral I, Costa-Neto C, Cury J, et al. Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: red propolis. *Journal of ethnopharmacology*. 2007;113(2):278-83.
38. Rivera-Yañez N, Rodriguez-Canales M, Nieto-Yañez O, Jimenez-Estrada M, Ibarra-Barajas M, et al. Hypoglycaemic and Antioxidant Effects of Propolis of Chihuahua in a Model of Experimental Diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;2018.
39. Zabaïou, N., Fouache, A., Trousson, A., Baron, S., Zellagui, A., Lahouel, M., Lobaccaro, J.-M.A., 2017. Biological properties of propolis extracts: something new from an ancient product. *Chem. Phys. Lipids*.
40. El-Guendouz, S., Al-Waili, N., Azza, S., Elamine, Y., Zizi, S., Al-Waili, T., Al-Waili, A., Lyoussi, B., 2017. Antioxidant and diuretic activity of co-administration of *Capparis spinosa* honey and propolis in comparison to furosemide. *Asian Pac. J. Trop. Med*.
41. Martinotti, S., Ranzato, E., 2015. Propolis: a new frontier for wound healing? *Burns Trauma* 3, 9.